

## Melatoninin Fizyolojik İşlevi

**Nihal Taşkıran\***

Adnan Menderes Üniversitesi, Söke Sağlık Yüksek Okulu, AYDIN / TÜRKİYE

### ÖZET

Melatonin pineal bez tarafından salgılanan ve gece-gündüz ritmini düzenlemekle görevli olan bir hormon olup, 1991 yılında antioksidan etkilerinin varlığı gösterilmiştir. Melatoninin pineal ekstrakte izolasyonundan sonra, fotoperiyodizm, puberte ve uyku gibi pek çok fizyolojik ve patolojik durumda rolü araştırılmıştır. Amfifilik yapısı ve küçük molekülü olması nedeniyle organizmada yaygın dağılım gösterir, hücrel kompartmanlara kolayca girer. Güçlü antioksidan özelliği olan bu doğal bileşik in vitro ve in vivo güçlü bir sitostatik ajandır. Melatoninin etkinliği; oküler hastalıklarda, diyabette, romatoid artrit, fibromyalji, kronik yorgunluk sendromunda, enfeksiyon hastalıklarında, nörolojik hastalıklarda, uyku bozukluklarında, yaşlanmada ve depresyonda gösterilmiştir. Bu derlemede melatoninin farmakokinetik özellikleri ile fizyolojik ve farmakolojik etkileri özetlenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Fotoperiyot, Melatonin, Pinealektomi, Pineal Bez, Sirkadiyan Ritm

•••

### Physiological Function of Melatonin

### SUMMARY

Melatonin; secreted from the pineal gland, is an endojen hormone that is responsible for regulation of the light-dark cycle and which antioxidant effects have been shown firstly in 1991. Following its isolation from pineal extracts, the role of melatonin in many physiological and pathological events like photoperiodism, puberty and sleep has been investigated. Melatonin is ubiquitously distributed and because of its small size and amphiphilic nature, it is able to reach easily all cellular and subcellular compartments. It is a natural occurring compound with well-known antioxidant properties and has been proven as a powerful cytostatic drug in vitro as well as in vivo. The efficacy of melatonin has been assessed as a treatment of ocular diseases, blood diseases, gastrointestinal tract diseases, cardiovascular diseases, diabetes, rheumatoid arthritis, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, infectious diseases, neurological diseases, sleep disturbances, aging and depression. This review summarizes the pharmacokinetic properties and physiologic and pharmacological effects of melatonin.

**KEY WORDS:** Photoperiod, Melatonin, Pinealectomy, Pineal Gland, Circadian Rhythm

✉ **Corresponding author,** Nihal TAŞKIRAN, Adnan Menderes Üniversitesi, Söke Sağlık Yüksek Okulu, AYDIN / TÜRKİYE  
Tel: +90 (505) 572 98 99, Email: nihai\_tas@hotmail.com.tr

## GİRİŞ

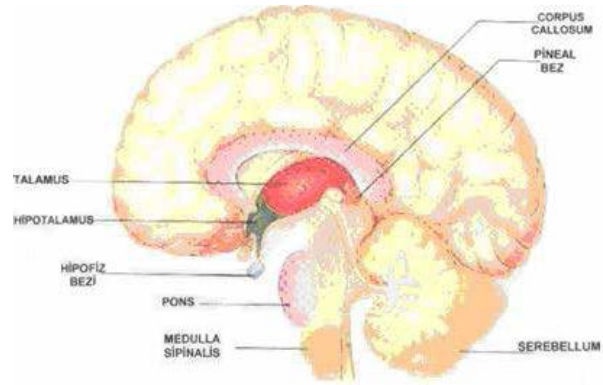
Memelilerde biyolojik saatlerin en önemlilerinden biri gece-gündüz ritmini sağlayan sirkadiyen ritimdir. Bu canlılarda sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde başlıca pineal bez ve suprakiazmatik nükleus (SCN) görev alır. Pineal bez, memelilerde fotik informasyonları nöroendokrin sinyallere dönüştürmektedir. Melatonin ise pineal bezden karanlıkta ve sirkadiyen ritimde salgılanan bir hormon olup, 1950'li yılların sonuna doğru varlığı tanımlanmıştır. Melatonin hormonunun endokrin sistemin düzenlenmesi, immun fonksiyonun artırılması, düz kas tonusunun ayarlanması ve gonadal fonksiyonların baskılanması gibi birçok fonksiyonu vardır. Melatoninin etki mekanizması ve işlevi birçok araştırmancının konusu olmuştur. Bu hormonun hücre düzeyinde ve dokular üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar, bu düzeylerdeki fizyolojik önemini ortaya koymaktadır.

### 1. Pineal Bez

Pineal kelimesi Latince'de çam ağacı kozalağı anlamına gelen "pineae" kelimesinden türetilmiştir. Hint felsefesinde, diğer ikisine göre daha gerçekçi ve derinlemesine görebilen bir "üçüncü göz" olarak kabul edilirken, Fransız filozof Rene Descartes ise pineal bezi "ruhun sandalyesi" olarak tanımlamıştır. Dış çevrenin aydınlık ve karanlık olmasına göre organizmanın başta endokrin sistem olmak üzere birçok sistemin fonksiyonundaki değişiklikleri düzenler. Suprakiazmatik nükleus (SCN) ile birlikte etkinliklerimizi doğa ile eş zamanlı bir şekilde yapmamızı sağlayan biyolojik saat olduğu düşünülmektedir (Çam ve Erdoğan 2003, Özşahin 2006).

Epifiz bezi memelilerde sekretuar, balıklarda ve amfibienlerde fotoreseptif, sürüngenlerde ve kuşlarda ise hem fotoreseptif hem de sekretuar fonksiyonları üstlenmiş bir organdır. İnsan vücudundaki en küçük endokrin bezdir ve 120-150 mg ağırlığındadır. Ağırlığı ve boyutlarında puberteye kadar artış puberta sonrasında ise azalış görülmektedir (Çam ve Erdoğan 2003, Özşahin 2006, Kırım ve ark. 2006).

Pineal bez her iki kollikulus superiorun arasındaki çukurlukta ve orta hatta yer alan bir yapıdır. Yukarıda corpus callosumun splenium kısmında üçüncü ventrikülün tela choroidea'sı ile ayrılır. Çok ince bir sap aracılığı ile 3.ventrikül tavanına bağlanmıştır. Pineal bezin öne doğru uzanan sap kısmı üst ve alt olmak üzere iki laminaya ayrılır. Yuvarlağımsı-oval şekilli olan bez, beyazımtrak ve homojendir (Çam ve Erdoğan 2003, Özşahin 2006, Reiter 1980).



**Figure 1.** The position of pineal gland in human (Palabıyık, 2003).

**Şekil 1.** İnsanda pineal bezin anatomik konumu (Palabıyık, 2003).

Önemli derecede damarlaşıma göstermekte olup, kan akımı yönünden, 4 ml/dak/g'lık değerle, endokrin organlar içinde, böbreklerden sonra ikinci sırada gelmektedir (Ataş 1998).

Pineal bezin parankimi pinealositler ve glia hücrelerinden oluşur. Nöroepitelial hücreler olan pinealositler, hafif bazofilik sitoplazmalı hücrelerdir; belirgin nükleusları içeren çekirdekleri büyük, düzensiz veya birkaç lobludur (Brzezinski 1997, Özşahin 2006).

Memelilerde pineal bez, elektrik sinyallerini hormonal sinyallere çeviren nöroendokrin bir iletici olarak görev yapmaktadır. Pineal bezin endokrin aktivitesi, çoğu endokrin organdan farklı olarak, önemli derecede sinirsel innervasyona bağlıdır. Retinohipotalamik pineal sistem, retinanın fotoreseptörlerinden başlar ve retinal sinir ile retinohipotalamik kanalla suprakiazmatik nükleusa, oradan da servikal ganglion ve postganglionik sempatik lifler ile

pineal beze ulaşır (Koçak ve Çolak 1996, Özşahin 2006).

Pineal bezden salgılanan ana hormon melatonindir. Pineal bez sirkadiyen bir ritimde salgıladığı melatonin hormonu vasıtasıyla vücudun diğer kısımlarına zaman sinyalleri gönderir. Böylece günün ve yalın farklı zamanlarına bağlı fizyolojik siklusların düzenlenmesinde görev alır (Özşahin 2006, Tamarkin ve ark. 1985, Yerer 2006).

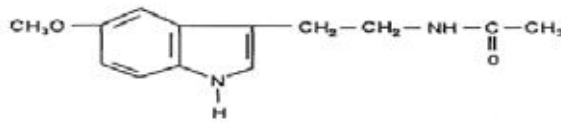
Pineal bez, poliöstrik memelilerde reproduksiyonun kontrolünde önemli rollere sahiptir. Seksüel gelişimin zamanlaması, gonadal steroidogenezis ve ovulasyonda melatonin işlev görmektedir (Reiter 1980, Tamarkin ve ark. 1985, Dardes 2000).

Ovulasyon esnasında LH artışı ile birlikte plazma melatonin düzeyinde azalma meydana gelmesi ve pubertal gelişim süreci içinde gece melatonin salgılanmasının giderek azalması, pineal bezin insanda hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (Tamarkin 1985, Vishwajit ve ark. 2010, Balık ve ark. 2004).

## 2. Melatonin

Melatonin, yunanca melas=karanlık ve tonein=baskılama kelimelerinin bir araya getirilmesi ile oluşturulmuştur (Ataş 1998).

Melatonin ilk defa Aaron Lerner tarafından 1958'de pineal bezden salgılanan bir hormon olarak tanımlanmıştır (Koçak ve Çolak 1996, Ataş 1998).



Melatonin= N-Asetil-5-metoksitriptamin

**Figure 2.** Chemical structure of melatonin (Koçak ve Çolak, 1996).

**Şekil 2.** Melatoninin Kimyasal Yapısı (Koçak ve Çolak, 1996).

## 2.1. Biyosentez

Epifizin işlevi üzerine başlıca kısıtlayıcı etki yapan etken, ışıktır. Işığın diğer önemli bir görevi de pineal bez ritminin merkezi sinir sistemi aracılığıyla çevreye uyumunu sağlamaktır. Pineal beze çevreden gelen sinirsel uyarılar (karanlık-aydınlık) beyin aracılığıyla ulaşarak endokrin yanıt haline dönüşür. Özetle; ışık durumuna bağlı olarak dış ortamdan gelen uyarılar gözün retina katmanı ile alınır, fotoreseptörlere ulaşır ve buradan hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdeğe iletilir. Bu uyarılar daha sonra paraventriküler çekirdeğe ulaşır. Uyarı dalgaları medial ön beyin sapında ve retiküler formasyonda birleşerek omuriliğin lateral çekirdeğine gider. Bu çekirdekten sempatik sinir sisteminin pregangliyonik adrenerjik sinirleriyle alınan uyarılar üst beyin gangliyonuna gelir ve buradan pineal beze ulaşır (Reiter 1980, Macchi and Bruce 2004).

Sempatik sinirlerin pineal hücreleri üzerine olan etkisi karanlık-aydınlık değişimlerine bağlı olarak ritmik biçimde değişen triptofanı (serotonin ve melatonin öncü maddesi) uyarıcı norepinefrin salınımını artırmaktır. Norepinefrin pineal hücre zarındaki  $\beta$ -adrenerjik reseptörlere bağlanarak halkasal Adenozin Mono Fosfat (cAMP) sistemini uyarır. Aydınlıkta pineal hücrelerde triptofana, triptofan 5-hidroksilaz enzimi tarafından -OH grubu eklenerek 5-hidroksitriptofan (5HTP) oluşur. 5-hidroksitriptofana ise aromatik amino asit dekarboksilaz aracılığıyla serotonine (5-hidroksitriptamin, 5HT) dönüştürülür. Karanlıkta serotonin, serotonin N-asetiltransferaz (NAT) ile N-asetilserotonine ve son olarak N-asetilserotonin de hidroksiindol-O-metiltransferaz enzim tarafından melatonine dönüştürülür (Reiter 1980, Macchi and Bruce 2004, Yerer 2006).

Melatonin sentezinin yaklaşık %85'inden pineal bezde  $\beta_1$  reseptörlerinin uyarılması yaklaşık %15'inden ise  $\alpha_1$  reseptörlerinin uyarılması sorumludur (Koçak ve Çolak 1996).

Melatonin yapımı, adrenerjik kontrol altındadır. Karanlıkta uyarılan superior servikal gangliyonun gelen beta adrenerjik postgangliyonik sempatik sinir sistemi ile melatonin sentezi ve salınımı uyarılmış olur (Koçak ve Çolak 1996, Ataş 1998).

Pineal bezde sempatik sinir uçlarından

salgılanan norepinefrin, melatonin sentezini artırır. Propranolol ise, melatonin sentezini azaltır (Özşahin 2006).



**Figure 3.** Stages of Melatonin Synthesis (Ataş, 1998).

**Şekil 3.** Melatonin Sentez Evreleri (Ataş, 1998).

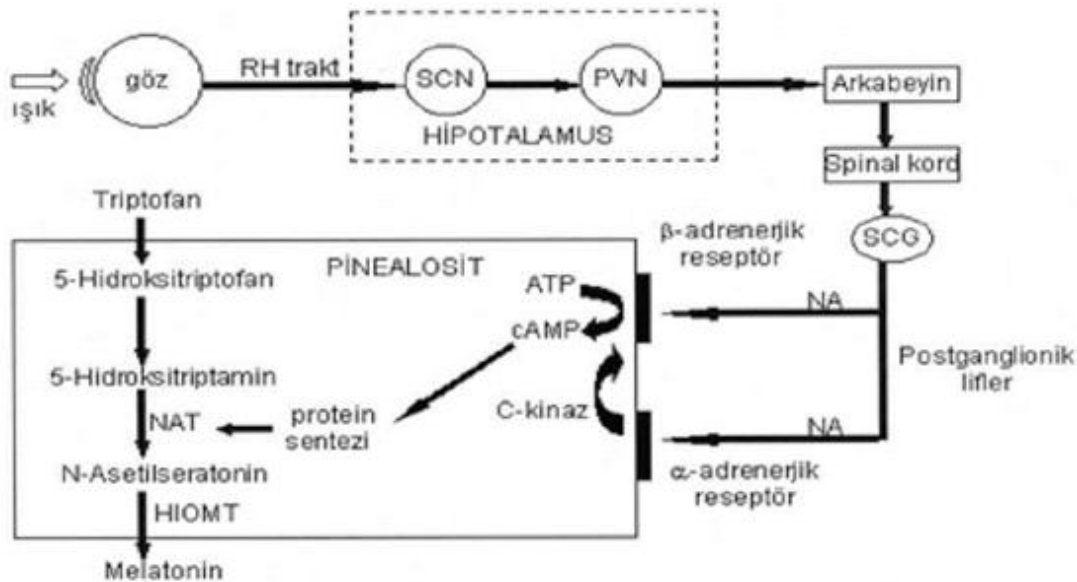
## 2.2. Etki Mekanizması

Merkezi sinir sisteminde melatoninin esas hedef organı hipotalamustur. Melatonin verilmesi hipotalamusta dopamin, serotonin, norepinefrin ve gamma amino bütirik asid (GABA) gibi transmitterler artar. Ayrıca hipotalamustan nöropeptitler, hormonlar, prostglandinler salgılanır (Brezezinski 1997).

Melatonin düzeyinin artması birçok dokuda guanilat siklaz aktivitesinin azalmasına neden olur. Bununla ilişkili olarak halkasal Guanozin Mono Fosfat (cGMP) düzeyi azalır ve cAMP düzeyi artar (Yerer 2006). Melatonin etki mekanizması hücrel mikro tubuller sayesinde oluşmaktadır. Melatonin; DNA tamiri, membranlar ve diğer intrasellüler komponentlerin bakımı için gerekli olan guanin nükleotitlerin oluşumuna katkıda bulunur (Özşahin 2006).

## 2.3. Salınımı

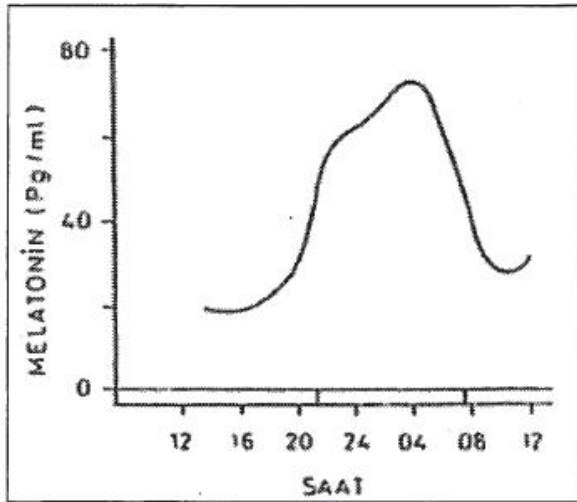
Melatonin oluşturulduktan sonra depolanmadan dolaşım kanına verilmektedir. Melatonin kana hızlı salınımı lipofilik özelliğine bağlıdır.



**Figure 4.** The control of melatonin synthesis. SCN; Suprachiasmatic nucleus, RH; retinal hypothalamus, PVN; paraventricular nucleus, SCG; Superior cervical ganglion, NA; Noradrenaline, NAT; 5 hydroxytryptamine-N-acetyltransferase; HIOMT; Hydroxyindole O-methyltransferase (Çam ve Erdoğan, 2003).

**Şekil 4.** Melatonin Sentezinin Kontrolü. SCN; Suprakiazmatik nükleus, RH; retinohipotalamik, PVN; Paraventriküler nükleus, SCG; Superior servikal ganglion, NA; Noradrenalin, NAT; 5 Hidroksitriptamin-N-asetiltransferaz, HIOMT; Hidroksiindol-O-metiltransferaz (Çam ve Erdoğan, 2003).

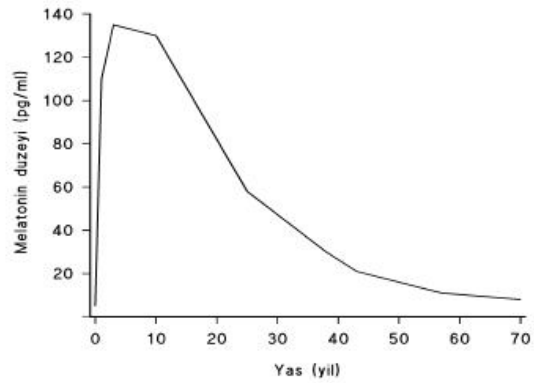
Lipofilikliğinin çok yüksek olmasından dolayı, tüm biyolojik doku ve sıvılara dağılır. Plazmada yaklaşık %70'i albumine bağlı olarak taşınır. Kanda geri dönüşümlü olarak albumin ve alfa asit glikoproteine bağlanarak hedef dokuya taşınmaktadır. Hayvanlarda NAT enziminin aktivitesi dolayısıyla melatonin kan düzeyinin karanlık fotoperiyotta pik yaptığı gözlemlenmiştir. Melatonin salgılanması karanlık ile başlar, aydınlık ile sona erer. Salgılanması genellikle 21:00-22:00 saatleri arasında başlar, maksimum konsantrasyonu 02:00-04:00 arasında gözlenir ve 07:00-09:00 arasında giderek azalır. İnsanda 1000-2500 lüks'lük ışık melatonin salgılanmasında azalmaya yol açar (Bilgin 2007).



**Figure 5.** Circadian Serum Melatonin Levels (Yerer, 2006).

**Şekil 5.** Sirkadiyan Serum Melatonin Düzeyi (Yerer, 2006).

Melatoninin kandaki konsantrasyonu insanlarda yaşa bağlı olarak da değişmektedir. Üç aydan daha küçüklerde çok azdır. 1-3 yaş arası pik seviyesine ulaşır. Bu esnada, geceleri melatoninin serum pik seviyeleri, 325 pg/ml (1400 pmol/l) gibi yüksek değerlere kadar ulaşır. Cinsel olgunlaşma sürecinde giderek azalan plazma melatonin düzeyi, 500 pmol/l'nin altına düştüğünde, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgılanması artar ve puberte başlar. Yetişkin gençlerdeki değeri 40-260 pmol/l'dir (Özşahin 2006).



**Figure 6.** Serum melatonin levels change according to age (Özşahin, 2006).

**Şekil 6.** Serum melatonin düzeyinin yaşlara göre değişimi (Özşahin, 2006).

Melatonin pineal bez dışında nöroendokrin sistemin bir parçası olarak kabul edilen APUD (Amine precursor uptake and decarboxilation) hücrelerinde de önemli miktarda bulunduğu belirlenmiştir. Gastrointestinal kanalda bulunan enterokromofin (EC) hücrelerinin vücutta melatoninin başlıca yapım yeri olduğu düşünülmektedir. Melatonin ayrıca retina, hava yolları, karaciğer, böbrek, adrenal bezler, timus, tiroid, plasenta ve endometriumda, diffüz nöroendokrin sistemin hücrelerinde, mast hücreleri gibi nöroendokrin karakterde olmayan hücrelerde ve doğal öldürücü hücreler (natural killer) ile eozinofilik lökositlerde de belirlenmiştir. Yapılan araştırmalarda pineal bezden kana salınan melatonin diğer kaynaklardan 20 ile 1000 kat arasında fazla olduğu belirlenmiştir. Nitekim, melatonin hormonunun çeşitli sistemler üzerine etkilerinin değerlendirildiği araştırmalarda pinealektomi modeli uygulanmaktadır (Ataş 1998, Dubocovich ve Markowska 2005, Konturek ve ark. 2007, Vardar 2002, Dair ve ark. 2008, Mogulkoç ve Baltacı 2008, Jaworek ve ark. 2010).

#### 2.4. Melatonin Reseptörleri

İki grup melatonin reseptörü tanımlanmıştır. Mel-1, yüksek afiniteli, guanozintrifosfat bağlanma proteinleri ailesindedir. Mel-1 melatonin reseptörlerinin aktivasyonu hedef hücrelerde adenilat siklaz aktivitesinin azalmasına neden olur. Bu reseptör olasılıkla retina işlevine, sirkadiyan ritme, üreme işlevine katılmaktadır (Özşahin 2006).

Mel-1 reseptörlerinin Mel-1a (hipofizer pars tüberalistekiler üreme ile ilgili, suprakiazmatik nükleustakiler sirkadiyen etki ile ilgili) ve Mel-1b (retina ve beyinde) olmak üzere iki tipi vardır. Mel-2 düşük afinitelidir, fosfoinositol hidrolizi ile etki gösterir ancak dağılımları henüz belirlenmemiştir. Melatoninin bu güne kadar saptanabilmiş spesifik bir antagonisti yoktur (Çam ve Erdoğan 2003, Özşahin 2006, Koçak ve Çolak 1996).

### 2.5. Melatoninin Fizyolojik Fonksiyonları ve Rol Oynadığı Durumlar (Ataş 1998)

1. Sirkadiyen periyosite ve organizasyonun sağlanması
2. Amfibialarda, sürüngenlerde ve memelilerde üremesiklusunun fotoperiyodik regülasyonu
3. Uyku-uyanıklık siklusunun sağlanması
4. Uyku siklusunun kayması
5. Kış uykusu ve senkronizasyon
6. Mevsimsel affektif bozukluklar
7. Hipotalamik-pituiter aksın modülasyonu
8. Pituiter-adrenal aksın modülasyonu
9. Pituiter-tiroid aksın modülasyonu
10. Menapoz
11. Yaşlanma, antiaging hormon, juvenil hormon
12. Hiperekstabilite durumu ve epilepsiler
13. Platelet agregasyonu
14. Strese cevap ve genel adaptasyon, antistres hormonu
15. Analjezik etki
16. Otonom fonksiyonların düzenlenmesi
17. Şizofreni
18. Susama ve elektrolit dengesi
19. Vücut ağırlığının regülasyonu
20. Termoregülasyon-hipertermik
21. İmmün mekanizmaların modülasyonu
22. Antimitotik aktivite ve maligniteye etkisi
23. Hücre çoğalması
24. Antioksidan etki

### 2.6. Melatonin Yıkımı

Melatonin başlıca karaciğerde ve ikinci derecede de böbreklerde metabolize olur. Başlıca metaboliti, 6- sülfatoksimelatonin'dir. N asetil serotonin melatonin prekürsörü aynı zamanda da metabolitidir. Dolaşımdaki melatoninin yarılanma süresi 30-60 dakika aralığında değişmektedir. Dışarıdan verilen melatonin ise 12-48 dakikada yarılanmaktadır. Sentetik melatonin endojen melatonin gibi karaciğer ve böbreklerde metabolize edilmektedir (Çam ve Erdoğan 2003, Özşahin 2006, Ataş 1998, Yerer 2006, Reiter 1991, Bilgin 2007).

### 3. Serbest Radikaller ve Melatonin

Hem *in vitro*, hem de *in vivo* çalışmalarda, melatoninin güçlü bir serbest radikal yakalayıcı ajan olduğu gösterilmiştir. Oldukça toksik olan hidroksil radikalleri başta olmak üzere, diğer serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidatif hasardan makromolekülleri (özellikle de DNA'yı) koruyabilir. Bu etkisini, reseptörden bağımsız bir şekilde, direkt olarak oluşturur (Özşahin 2006, Yerer 2006, Gürkök 2007).

Serbest radikal yakalayıcı etkisi bakımından, bilinen tüm antioksidanlardan (mannitol, glutasyon ve vitamin E gibi) daha potenttir. Dahası, melatonin, antioksidanların büyük çoğunluğunun aksine; hem suda, hem de yağda çözünebildiğinden; hücrenin tüm komponentlerine etki eder. Ayrıca, indirekt olarak, spesifik melatonin reseptörleri aracılığı ile, antioksidan enzim seviyelerini artırarak da, doku koruyucu etki gösterir. Süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve glikoz-6-fosfat dehidrojenaz aktivitelerini artırırken; prooksidatif bir enzim olan nitrik oksit sentetaz (NOS)'ı inhibe eder (Özşahin 2006, Bilgin 2007, Gürkök 2007, Yıldırım 1999).<sup>1</sup>

Melatoninin gerek doğrudan gerekse dolaylı yollarla oksidatif hasara karşı koruyucu etkilerinin bulunması; kardiyovasküler hastalıklar, kanser, ateroskleroz, sepsis gibi oksidatif hasarın rol oynadığı patolojik olaylardaki öneminin gün geçtikçe artmasına neden olmaktadır (Gürkök 2007).

#### 4. Yaşlanma ve Melatonin

Pineal bezden melatonin üretimi, insan ve hayvanlarda yaşlanmayla birlikte belirgin olarak azalmaktadır. Melatonin düzeyinin azalması, birçok dokuda guanilat siklaz aktivitesinin azalmasına neden olur. Bunun neticesinde, hücre zar kalınlığı ve rijiditesi artarak dejeneratif hasar oluşumu hızlanır. Çapraz bağ atması sonucu hücrelere besin girişi ve metabolik artıkların atılımı zorlaşır. Bütün bunlar aterosklerotik değişiklikleri de içeren yaşlılıkla ilgili birçok sürecin oluşmasına yol açar. Melatoninin yaşlanmaya karşı koruyucu etkisi, serbest radikallerin oluşturduğu hücre hasarını azaltmak ya da immüneyi düzenlemek suretiyle kendini gösterir. Yaşlanmaya karşı koruyucu özelliği nedeniyle terapötik ajan olarak kullanımı üzerine de oldukça önemli çalışmalar vardır (Moğulkoç 2002, Çam 2003, Özşahin 2006, Yerer 2006).

Farelerde yapılan bir çalışmada; melatonin tedavisinin, farelerin yaşam süresinde %25'lik bir artışa neden olduğunu ve dahası bu farelerin, daha genç, sağlıklı ve güçlü görünümünün yanı sıra, seksüel aktivitelerini de daha uzun süre devam ettirdiği bildirilmiştir (Bilgin 2007).

#### 5. Melatoninin Uyku ve Sirkadiyen Ritim Üzerine Etkileri

Ekzojen melatoninin beyin elektriksel aktivitelerini dengeleyici etkisiyle (alfa beyin dalgasının oluşumunu artırmak suretiyle) uykuya dalma süresini kısalttığı, total uyku periyodu esnasında uykudan uyanış sayısını azalttığı, uyku kalitesini artırdığı ve hipnotik etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bunun yanında melatonin, beyinde monoamin nörotransmitter düzeylerini etkileyerek uyku mekanizmalarını aktive etmektedir (Özşahin 2006, Yerer 2006, Işıkdemir 2007).

Uykuya dalma güçlüğü çeken yaşlılarda serum melatonin konsantrasyonları yetersiz bulunmuştur. Elektrofizyolojik kayıtlarda da gece uyku halinde en keskin artış ile, idrarda 6-sülfoksimelatonin atılımı arasında önemli bir korelasyon saptanmıştır (Dellal ve Cedden 2002).

Melatoninin uyku kalitesi, REM ve non-REM uyku üzerine etkilerinin birçok parametrenin rol aldığı oldukça karmaşık bir mekanizma olduğu bilinmektedir (Yerer 2006).

#### 6. Melatonin ve Tiroid

Melatoninin tiroid üzerindeki inhibitör etkisi yalnızca bezin büyüme periyodunda değil, aynı zamanda fonksiyonu üzerinde gözlenmektedir (Moğulkoç 2002).

Bazı araştırmacılar hipo veya hipertroidite melatonin seviyelerinde değişiklik olmadığını ileri sürerken, bazı araştırmacılar da hipotiroidili hastalarda melatonin seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, guatrli hastalarda tiroidektomiden sonra melatonin konsantrasyonunda artış gözlendiğini bildiren raporlar da söz konusudur (Mert 2001, Moğulkoç 2002).

#### 7. Melatoninin Üremeye Etkisi

Nörohormonal sistemde, memeli üreme aksı üç temel doku ve bölümün birleşmesiyle düzenlenir ki bunlar; hipotalamus, hipofiz ve gonadlardır. Erkek ve dişilerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın temel fizyolojik fonksiyonu reproduktif faaliyetlerin oluşumu ve devamı için gerekli hormonların salgılanması, erkeklerde testis ve eklenti bezlerinin gelişimi ile sperm üretimi; dişilerde ovumun oluşumu, gebeliğin şekillenmesi ile devamını sağlamaktır. Bu üçlü aksın hipotalamus kısmında gonadotropin serbestleyici hormon (GnRH), hipofiz kısmında follikül uyarıcı (FSH) ve lüteinleştirici (LH) hormonlar, gonad kısmında ise erkeklerde testosteron, dişilerde östrojen ve progesteron bulunur (Yılmaz 1999).

Son zamanlarda bu üçlü aksa pineal bez de eklenmeye başlanmış olup, bu bezden salınan melatoninin gonadlar üzerine fizyolojik etkileri belirlenmiştir.

Melatonin, nöroendokrin-reproduktif aks üzerinde değiştirici etkilere sahiptir. Mevsimsel olmayan poliöstrik canlılarda melatonin, reproduktif sistem üzerinde baskılayıcı rolü bulunmaktadır. Bu baskı hipotalamustan GnRH salınımının baskılanması ve devamında folikül stimulan hormon (FSH) ile luteinizan hormon (LH) sekresyonunun azalmasıyla devam etmektedir (Dardes ve ark., 2000, Dellal ve Cedden 2002, Gimeno ve ark. 1980, Roy ve ark. 2001).

Melatonin eksikliğinin erkeklerde hipofiz-gonad

işlevini etkinleştirebileceği düşünülmektedir. Hipogonadotropik hipogonadizmlilerde erkeklerde serum melatonin düzeyleri artmıştır. Testosteron tedavisine yanıt olarak serum melatonin düzeyi düşmektedir. Bu bulgu melatonin salgısının, erkeklerde androjenlerin üretimini etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (Puig-Domingo ve ark. 1992, Çam ve Erdoğan 2003, Yılmaz ve ark. 2000, Onur 2001).

Melatoninin doza bağlı olarak gebe ve gebe olmayan sıçanların miyometriyumunda kasılımları inhibe ettiği bildirilmektedir (Gimeno ve ark. 1980, Maörtensson ve ark. 1996, Ayar ve ark. 2001, Pekmez ve ark. 2004). Melatonin aynı zamanda endometriyumda hücre proliferasyonunu da engellemektedir (Zhao ve ark. 2002). Vriend ve ark. (1987) dişi Suriye hamsterleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında, melatonin enjeksiyonunun uterusu atrofiye sebep olduğunu bildirmişlerdir. Lawson ve ark. (1992) da, Golden hamsterlerde melatonin uygulanmasından 8 hafta sonra uterus ağırlığında azalma meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Reiter (1975), günün 23 saati boyunca karanlıkta tutulan dişi hamsterlerin üreme organlarında involusyonun meydana geldiğini ve bu involusyonun pinealektomi ile önlendiğini bildirmişlerdir.

Sıçanlarda yapılan çalışmada, kronik uygulanan melatoninin ovaryumda morfolojik değişikliklere ve folikül atrezisine neden olduğu tespit edilmiş, bunun da fertilité üzerine olumsuz etkileri olduğu düşünülmüştür (Ergin ve Başaloğlu 2004, Pekmez ve ark. 2005).

Uzun aydınlık fotoperiyotta (14 I : 10 K) birkaç hafta boyunca öğleden sonra (gün doğumundan 6,5-13,5 saat sonra) erkek hamsterlere melatonin uygulama, testislerin boyutlarında gerileme, serum LH ve FSH düzeylerinde azalma şeklinde sonuç vermiştir. Aynı fotoperiyotta ve aynı zaman diliminde dişi hamsterlere uygulanan melatonin, hamsterlerin asiklik olmalarına ve LH sekresyonunda gündüze ait model göstermelerine neden olmuştur. Aynı çalışmada melatonin sabah uygulanması (gün doğumundan 3 saat sonra) erkek hamsterlerde testislerin büyüklüğünde ve serum gonadotropinlerinde etki oluşturmazken, dişilerde östrus siklusunun başlamasına kadar gereken süre boyunca (4-6

hafta) sabah uygulanan melatonin önceki gözlenen etki ile benzer sonuç göstermiştir. Bu sonuçlar melatoninin sürekli günlük enjeksiyonunun hamsterlerde reproduktif fonksiyonu baskıladığını ve bu etkinin gün içi uygulama saatine bağımlı olduğunu göstermiştir (Illnerova 1983).

Kanatlılarda melatoninin, gonadotropin inhibitör hormon nöron fonksiyonu kontrolünde anahtar faktör olduğunu kanıtlamıştır. Buna göre gonadotropin inhibitör hormon düzeyi, melatonin salınımının arttığı, karanlık fotoperiyotta artmaktadır. Ayrıca melatonin yalnız gonadotropin inhibitör hormon ekspresyonunda değil, aynı zamanda, gonadotropin inhibitör hormon salınımında ve LH'nin plazma yoğunluğunun inhibasyonunda rol oynadığı gözlemlenmiştir (Vishwajit ve ark. 2010, Chowdhury ve ark. 2010).

Melatonin, kısa günlerde siklik aktivite gösteren memelilerde (koyun, keçi, geyik) gonadları uyarıcı, uzun günlerde siklik aktivite gösterenlerde (at, hamster, deve) ise baskılayıcı etki yapmaktadır. Sonbaharda gün uzunluğunun kısalmasıyla birlikte artan melatonin salgısı koyunlarda hipotalamus üzerine etki ederek GnRH salgısını uyarmaktadır (Dellal ve Cedden 2002, Uyar ve Alan 2008).

Fotoperiyodik bilginin taşınmasında melatoninin rolü, bu hormonun gerçekleştirdiği iki fonksiyon ile kanıtlanmıştır. Bunlardan ilki; uzun gün (16 I : 8 K) etkisine maruz kalmış koyunlarda kısa gün (8 I : 16 K) etkisi yaratması, diğeri ise epifizleri veya superior servikal ganglionları (SCG) alınmış koyun ve keçilerde fotoperiyodik etki doğurmasıdır (Dellal ve Cedden 2002).

Koyunlarda eksojen uygulamalar, gece endojen salınan melatonin ile sinerjizma oluşturmaktadır. Gece salgılanan melatonine ilave olarak implant, enjeksiyon, vaginal sünger ve oral yolla verilen melatonin, prolaktin salınımını baskılamak suretiyle gonadotropinlerin serbest kalmasını sağlamakta ve koyunlarda 6-8 haftalık bir süre içerisinde fertil östrüs ve ovulasyonlar oluşmaktadır. Melatoninin, ikizlik ve ovulasyon oranında artış gibi olumlu etkilerinin yanı sıra, progesteron sentezini arttırmasıyla bağlantılı olarak embriyonun yaşama şansını arttırdığı bildirilmiştir (Uyar ve Alan 2008). Forcada ve ark.



(1995), koyunlarda süttten kesme ile ilk östrus arası sürenin melatonin uygulamasıyla önemli ölçüde kısalacağını belirtmişlerdir.

### 8. Melatonin ve Kisspeptin

Suriye hamsterlerinde yapılan bir çalışmada, melatoninin üremenin kontrolü için Kiss-1 ekspresyonuna etkidiği gözlemlenmiştir. Bu türde, hipotalamusta Kiss-1 kısa kış günlerine kıyasla özellikle uzun yaz günlerinde Anteroventral periventricular nükleus (AVPV) ve Arcuate nükleus (ARC)'ten yüksek seviyede eksprese edilir. Kiss-1 ekspresyonunun kısa kış günlerindeki bu düşüşü, gonadal hormonlardaki ikincil değişiklikler ile değil, melatonin aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Fotoperiyot, melatonin yolu ile Kiss-1 nöronlarının reproduktif aksdaki etkisini azaltır (Ansel ve ark. 2010, Revel ve ark. 2007).

Hamsterlerde gün ışığının uzun olduğu fotoperiyotta melatonin verilmesi, AVPV ve ARC'de Kiss-1 mRNA seviyelerinde düşüşe neden olmuştur. Bununla birlikte, uzun günlerde kısırlaştırılmış hamsterlere verilen melatonin ARC'de Kiss-1 ekspresyonunu hızla inhibe ederken AVPV'de etmemiştir. Kısa güne adapte edilmiş pinealektomili dişi ve erkek hamsterlerde, Kiss-1 mRNA seviyeleri ARC'de artarken AVPV'de artmamıştır. Ansel ve ark. (2010) bu çalışmada, melatoninin ARC'de Kiss-1 ekspresyonuna inhibitör etkisinin hipotalamusa direkt etki ile gerçekleştiğini ancak bu etkinin muhtemelen seks steroidlerine bağımlı olduğunu, AVPV'de Kiss-1 ekspresyonundaki azalmaya yönelik etkisinin ise melatoninin seks steroidleri üzerine olan etkisi ile ikincil yoldan açığa çıktığını öne sürmüşlerdir (Ansel ve ark. 2010).

### 9. Melatoninin Menstruel Siklusa Etkisi

İnsanda melatonin ile ilgili ilk raporların bazılarında ovulasyondan hemen önceki sabaha ait preovulatar serum melatonin konsantrasyonunun düşük olduğu ve bunun preovulatar LH pikini kolaylaştırdığı öne sürülmüştür. Ancak, yeni çalışmalar normal siklusun seyri boyunca melatonin sekresyon

fazının ve amplitudünün değişmediğini göstermektedir (Çam ve Erdoğan 2003). Bir çalışmada, melatonin ve progestin kombinasyonunun birbirleriyle sinerjik etki göstererek ovaryen fonksiyonu engelledikleri ve yan etkilerinin azalması nedeniyle bu kombinasyonunun doğum kontrol hapları yerine de geçebileceği gösterilmiştir (Voordouw ve ark 1992).

Bir başka çalışmada, menopoz öncesi veya menopoz sonrası uterin leomyomalı kadınların serum melatonin konsantrasyonları ölçülmüş; menopoz öncesi kadınlarda serum melatonin düzeyi, 15 yaşından 45 yaşına doğru bir düşüş göstermiş ve 46 yaşından 50 yaşına doğru artmıştır. Kadınlarda menopoz sonrası 15 yıla kadar serum melatonin düzeyinde aşamalı bir düşüş saptanmıştır. 40-50 yaş arası menopoz öncesi kadınlarda nokturnal melatonin konsantrasyonu ve serum 17  $\beta$ -östradiol konsantrasyonu arasında belirgin bir negatif korelasyon gözlenmiştir. Kadınlarda menopoz sonrası ağızdan günlük olarak verilen östrojen, nokturnal serum melatonin konsantrasyonunu düşürmüştür (Çam ve Erdoğan 2003).

## SONUÇ

Pineal bezden salınan melatonin hormonu, canlı vücudunda sirkadiyen ritim, duyu durumu, termoregülasyon, immünite, cinsel olgunlaşma ve üreme gibi biyolojik olaylarla ilişkili olarak birçok organ ve sistem üzerinde güçlü ve düzenleyici etkilere sahiptir. Özellikle nöroendokrin reproduktif aks üzerinde ciddi değişikliklere neden olan melatonin hormonu, seksüel gelişimin zamanlanması, gonadal steroidogenezis ve ovulasyonda önemli işlev göstermektedir. Son zamanlarda, melatonin hormonunun reproduktif sistem üzerindeki bu etkileri ve etki mekanizması hakkında araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir. Özellikle epifiz ve hipotalamus arasındaki ilişkinin tam olarak ortaya konulmasının, reproduktif fizyolojide yeni gelişmelere neden olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Ansel I, Balborea M, Bentsen AH, Klose P. 2010. Differential regulation of Kiss-1 expression by melatonin and gonadal hormones in male and female Syrian Hamsters. *Journal of Biological Rhythms*, 25(2):81-91.
- Ataş M, 1998. Diabetik Ratlarda Retina Lipit Peroksidasyonu Üzerine Melatoninin Etkisi. Göz Hastalıkları ABD Uzmanlık Tezi (Tez no: 1998-70823), Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ.
- Ayar A, Kutlu S, Yılmaz B, Kelestimur H. 2001. Melatonin Inhibits Spontaneous and Oxytocin-Induced Contractions of sıçan Myometrium in Vitro. *Neuroendocrinol Lett*, 22:199-207.
- Balik A, Kretschmannova K, Mazna P, Svobodova I, Zemkova H. 2004 Melatonin Action in Neonatal Gonadotrophs. *Physiol Res*, 53(1): 153-166.
- Bilgin Ö, 2007. Lipopolisakkarit ile Uyarılmış Hepatik İskemi-Reperfüzyon Hasarı Oluşturulan Deneklerde Melatonin Uygulamasının Doku (karaciğer ve böbrek) NF-KB Ekspresyonu ile Kan ve Doku Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkisi. Genel Cerrahi ABD Uzmanlık Tezi (Tez no: 2007-194814), Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin.
- Brzezinski A. 1997. Melatonin in Humans. *N Engl J Med*, 336(3):186-195.
- Chowdhury VS, Yamamoto K, Ubuka T, Bentley GE, Hattori A, Tsutsui K. 2010. Melatonin Stimulates the Release of Gonadotropin-Inhibitory Hormone by the Avian Hypothalamus. *Endocrinology*, 151:271-280.
- Çam A, Erdoğan MK. 2003. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2:103-112.
- Dair EL, Simoes RS, Simões MJ, Romeu LR, Oliveira-Filho RM, Haidar MA, Baracat EC, Soares JM. 2008. Effects of Melatonin on the Endometrial Morphology and Embryo Implantation in Rats. *Fertil Steril*, 89(5): 1299-305.
- Dardes RC., Edmund CB, Manuel JS. 2000. Modulation of estrous cycle and LH, FSH and melatonin levels by pinealectomy and sham pinealectomy in female rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 24(3): 441-453.
- Dellal G, Cedden F. 2002. Koyun ve Keçide Üremenin Mevsime Bağlılığı ve Üreme ve Fotoperiyot İlişkileri. *Hayvansal Üretim*, 43(1):64-73.
- Dubocovich Mİ, Markowska M. 2005. Functional MT1 and MT2 Melatonin Receptors in Mammals. *Endocrine*, 27(2):101-10.
- Ergin KH, Başaloğlu HK. 2004. Histologic Evaluation of the Effects of Chronic Melatonin Administration on Sıçan Ovarian Tissue. *Ege Tıp Dergisi*, 43(1): 41-45.
- Forcada F, Zarazaga L, Abecia JA. 1995. Effect of exogenous melatonin and plane of nutrition after weaning on estrous activity endocrine status and ovulation rate in Salz ewes lambing in the seasonal anestrus. *Theriogenology*, 43(7):1179-1193.
- Gimeno MF, Landa A, Sterin-Speziale N, Cardinali DP, Gimeno AL. 1980. Melatonin Blocks in Vitro Generation of Prostaglandin by the Uterus and Hypothalamus. *Eur J Pharmacol*, 62:309-317.
- Gürkök AG, 2007. Biyolojik Önemi Olan İndol Türevi Bileşiklerin Sentezleri Yapı Aydınlatmaları ve Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. Farmosötik Kimya ABD Yüksek Lisans Tezi (Tez no: 2007-203057), Ankara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Ankara.
- Illnerova H, Vanecek J, Hoffmann K. 1983. Regulation of the pineal melatonin concentration in the rat and the Djungarion hamster. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 74(1):155-159.
- İşıkdemir A, 2007. Pinealektomize ve Normal Sıçanlarda Melatonin Hormonunun Flep Yaşayabilirliğine Etkisi. Plastik Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi ABD Uzmanlık Tezi (Tez no: 2007-195106), Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak.
- Jaworek J, Zwirska-Korczala K, Szklarczyk J, Nawrot-Porąbka K, Leja-Szpak A, Jaworek AK, Tomaszewska R. 2010. Pinealectomy Aggravates Acute Pancreatitis in the Rat. *Pharmacol Rep*, 62(5):864-73.
- Kırım B, Bayır A, Sirkecioğlu N, Aras MN. 2006 Balıklarda Pineal Bez ve Melatonin Hormonunun Fonksiyonları. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, 23:1(1):105-107.
- Koçak A, Çolak A. 1996. Melatonin ve Santral Sinir Sistemi. *Turgut Özal Tıp Dergisi*, 3(3): 237-244.
- Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I, Pawlik M, Sliwowski Z, Czenikiewicz-Guzik M. 2007. Localization and Biological Activities of Melatonin in Intact and Diseased Gastrointestinal Tract (GIT). *J Physiol Pharmacol*, 58:381-405.
- Lawson NO, Wee BE, Blask DE, Castles CG, Spriggs LL, Hill SM. 1992. Melatonin Decreases Estrogen Receptor Expression in the Medial Preoptic Area of Inbred (LSH/SsLak) Golden Hamsters. *Biol Reprod*, 47:1082-1090.
- Macchi MM, Bruce JN. 2004. Human Physiology and Functional Significance of Melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25:177-195.
- Maörtensson LG, Andersson ERGG, Berg G. 1996. Melatonin together with Noradrenalin Augments Contractions of Human Myometrium. *Eur J Pharmacol*, 316:273-275.
- Mert S, 2001. İnsanda Serum Melatonin, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> Düzeyleri ve Eksojem Melatoninin Serum T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>

- Düzeyleme etkisi. Fizyoloji ABD Doktora Tezi (Tez no: 2001-91388), Trakya Üniversitesi, Edirne.
- Moğulkoç R, Baltacı AK. 2008. The Effect of Pinealectomy on Plasma Vasopressin Response to Isotonic, Hypertonic and Hypovolemic Treatments in Rats Supplemented with L-thyroxine. *Acta Biol Hung*, 59(2): 163-72.
- Moğulkoç R. 2002. Hipertroidi Oluşturulan Ratlarda İntraperitoneal Melatonin Uygulamasının Tiroid Hormonları ve Testesteron Salınmasına Etkisi. *Genel Tıp Dergisi*, 12(4):129-32.
- Onur R. 2001. Deneysel Varikosel Oluşturulan Erkek Ratlarda İpsilateral ve Kontralateral Testiste Apopitoz Gelişimi, Serbest Oksijen Radikal Düzeyleri ve Melatonin Uygulamasının Apopitozu Önlemedeki Rolü. Uzmanlık Tezi (Tez no: 2001-107985), Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi. Elazığ.
- Özşahin M, 2006. Oofektomize ve Pinealektomize Ratlarda Egzojen Melatonin Uygulamanın Kemik Mineral Dansitometresi Üzerine Etkileri. Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Uzmanlık Tezi (Tez no: 2006-192180), İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya.
- Palabıyık O, 2003. Farklı Türde Kanserli Hastalarda Melatonin Salınım Ritmi ve G mutasyonları. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik ABD, Yüksek Lisans Tezi, Edirne.
- Pekmez H, Kuş İ, Ögetürk M, Kutlu S, Zararsız İ, Sarsılmaz M. 2004. Sıçanlarda Oksitosinle İndüklenmiş Miyometriyum Kasılmaları Üzerine Melatonin Hormonunun Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 9:1-5.
- Pekmez H, Kuş İ, Çolakoğlu N, Ögetürk M, Kuloğlu T, Sarsılmaz M. 2005. Pinealektomili Sıçanlarda Uterusun Işık Mikroskop Düzeyde İncelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi*, 10(3):92-95.
- Puig-Domingo M, Webb SM, Serrano J, Peinado MA, Corcoy R, Ruscalleda J, Reiter RJ, de Leiva A. 1992. Melatonin-Related Hypogonadotropic Hypogonadism, *N Engl J Med*, 327:1356-1359.
- Reiter RJ. 1975. Changes in Pituitary Prolactin Levels of Female Hamsters as a Function of Age, Photoperiod and Pinealectomy, *Acta Endocrinol*, 79:43-50.
- Reiter RJ. 1980. The Pineal and its Hormones in the Control of Reproduction in Mammals. *Endocr Rev*, 1:109-131.
- Reiter RJ. 1991. Pineal Melatonin: Cell Biology of its Synthesis and of its Physiological Interactions. *Endocrine Rev*, 12:151-180.
- Revel FG, Ansel L, Klosen P, Saboureau M, Pévet P, Mikkelsen JD, Simonneaux V. 2007. Kisspeptin : A key link to seasonal breeding. *Reviews in Endocrine Metabolic Disorders*, 8(1):57-65.
- Roy D, Angelini NL, Fujieda H, Brown GM, Belsham DD. 2001. Cyclical regulation of GnRH gene expression in GTI-7 GnRH-secreting neurons by melatonin. *Endocrinology*, 142:4711-4720.
- Tamarkin L, Baird CJ, Almedia OF. 1985. Melatonin: A Coordinating Signal for Mammalian Reproduction. *Science*, 227:714-720.
- Uyar A, Alan M. 2008. Koyunlarda Erken Anöstrus Döneminde Melatonin Uygulamalarının Ovulasyon ve Gebelik Üzerine Etkisi. Yüzüncü Yıl Veteriner Fakültesi Dergisi, 19(1):47-54.
- Vardar SA. 2002. Sıçan Beyin Kan Akımına Eksojen Melatoninin Akut Etkisi. Fizyoloji ABD Doktora Tezi (Tez no: 2002-123863), Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Edirne.
- Chowdhury VS, Yamamoto K, Ubuka T, Bentley GE, Hattori A, Tsutsui K. 2010. Melatonin Stimulates The Release Of Gonadotropin-Inhibitory Hormone by The Avian Hypothalamus. *Endocrinology*, 151(1):271-280.
- Vriend J, Bertalanffy FD, Ralcewicz TA. 1987. The Effects of Melatonin and Hypothyroidism on Estradiol and Gonadotropin Levels in Female Syrian Hamsters, *Biol Reprod*, 36:719-728.
- Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE. 1992. Melatonin and Melatonin-progestin Combinations Alter Pituitary-Ovarian Function in Women and Can Inhibit Ovulation. *J Clin Endocrinol & Metab*, 74(1):108-16.
- Yerer BM, 2006. Sirkadiyen Ritme Bağlı Olarak Fizyolojik Melatonin Seviyesindeki Değişikliklerin Göz ve Beyin Dokusunda Antioksidan Önemi. Doktora Tezi (Tez no: 2006-192814), Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji ABD, Kayseri.
- Yıldırım N, 1999. Bronşiyal Astmalı Hastalar ile Sağlıklı Bireylerde Melatonin, Süperoksit Dismutaz ve Glutasyon Peroksidaz Düzeyleri ve Lateralite ile İlişkilerinin Araştırılması. Fizyoloji ABD Doktora Tezi (Tez no: 1999-86397), Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta.
- Yılmaz B. 1999. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi, Ankara Üniversitesi Fizyoloji ABD Fizyoloji Ders Kitabı. Ankara.
- Yılmaz B, Kutlu S, Moğulkoç R, Canpolat S, Sandal S, Tarakçı B, Kelestimur H. 2000. Melatonin Inhibits Testosterone Secretion by Acting at Hypothalamo-Pituitary-Gonadal Axis in the Rat. *Neuro Endocrinol Lett*, 21(4):301-306.
- Zhao H, Pang SF, Poon A. 2002. Mt(1) Receptor-Mediated Antiproliferative Effects of Melatonin on the Uterine Antimesometrial Stromal Cells. *Mol Reprod Dev*, 61:192-199.